

Monika Pogorzała<sup>1</sup>, \*Jan Styczyński<sup>1</sup>, Krzysztof Czyżewski<sup>1</sup>, Olga Gryniewicz-Kwiatkowska<sup>2</sup>, Aneta Czajńska-Deptuła<sup>2</sup>, Elwira Kulicka<sup>2</sup>, Bożenna Dembowska-Bagińska<sup>2</sup>, Patrycja Zalas-Więcek<sup>3</sup>, Eugenia Gospodarek-Komkowska<sup>3</sup>, Magdalena Dziedzic<sup>1</sup>, Katarzyna Semczuk<sup>4</sup>, Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat<sup>4</sup>, Liliana Chelmecka-Wiktorczyk<sup>5</sup>, Walentyna Balwierz<sup>5</sup>, Joanna Klepacka<sup>6</sup>, Weronika Stolpa<sup>7</sup>, Grażyna Sobol-Milejska<sup>7</sup>, Paweł Wawryków<sup>8</sup>, Tomasz Ociepa<sup>8</sup>, Filip Pierlejewski<sup>9</sup>, Wojciech Młynarski<sup>9</sup>, Olga Zając-Spychała<sup>10</sup>, Jacek Wachowiak<sup>10</sup>, Ewa Bień<sup>11</sup>, Elżbieta Drożyńska<sup>11</sup>, Marcin Płonowski<sup>12</sup>, Maryna Krawczuk-Rybak<sup>12</sup>, Mariusz Wysocki<sup>1</sup>

## Powikłania infekcyjne u dzieci z guzami kości

### Infectious complications in children with bone tumors

<sup>1</sup>Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika – Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Mariusz Wysocki

<sup>2</sup>Klinika Onkologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Bożenna Dembowska-Bagińska

<sup>3</sup>Katedra i Zakład Mikrobiologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika – Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Eugenia Gospodarek-Komkowska

<sup>4</sup>Zakład Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat

<sup>5</sup>Katedra i Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Walentyna Balwierz

<sup>6</sup>Zakład Mikrobiologii Klinicznej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum

Dyrektor Szpitala: dr hab. med. Maciej Kowalczyk

<sup>7</sup>Oddział Onkologii, Hematologii i Chemioterapii, Klinika Pediatrii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Kierownik Oddziału: dr med. Grażyna Sobol

<sup>8</sup>Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Urański

<sup>9</sup>Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Młynarski

<sup>10</sup>Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jacek Wachowiak

<sup>11</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Elżbieta Drożyńska

<sup>12</sup>Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Maryna Krawczuk-Rybak

#### Słowa kluczowe

mięsak Ewinga, *osteosarcoma*, chemioterapia, zakażenia bakteryjne, zakażenia grzybicze, zakażenia wirusowe

#### Keywords

Ewing sarcoma, *osteosarcoma*, chemotherapy, bacterial infections, fungal infections, viral infections

#### Streszczenie

**Wstęp.** Pacjenci z guzami kości są poddawani intensywnej chemioterapii, której konsekwencjami są neutropenia i stan immunosupresji, prowadzące do powikłań infekcyjnych.

**Cel pracy.** Analiza zakażeń bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych u dzieci z guzami kości.

**Materiał i metody.** W latach 2014-2015 w Polsce w 9 ośrodkach onkologii dziecięcej leczeniu poddano 52 dzieci z nowo rozpoznanymi guzami kości, w tym 25 dzieci z mięsakiem Ewinga (ES) oraz 27 dzieci z mięsakiem kościopochodnym (OS).

**Wyniki.** Zakażenia wystąpiły u 21 dzieci, w tym u 15 z ES i 6 z OS. Zakażenia bakteryjne: stwierdzono łącznie 30 epizodów, w tym 23 w ES i 7 w OS. Mediana czasu do rozpoznania zakażenia od rozpoczęcia terapii p/nowotworowej: 8,1 miesiąca (zakres: 0,9-17,8). Czas terapii: mediana 10 dni (zakres: 7-20). W 27 (90%) przypadkach leczenie zakończyło się sukcesem. W 3 przypadkach zakażenia były związane ze zgonem pacjenta. Częstość kumulacyjna zakażeń bakteryjnych u pacjentów z ES wyniosła 60%, a w OS 22,2% ( $p = 0,005$ ).

Zakażenia grzybicze (ang. *invasive fungal disease* – IFD): stwierdzono 2 epizody IFD możliwego pod postacią zapalenia płuc, w tym 2/25 (8%) w ES, 0/27 (0%) w OS ( $p = ns$ ). Czas do zakażenia: 9-12 miesięcy, czas terapii: 12-104 dni. Obydwaj pacjenci przeżyli epizod IFD. Dodatkowo terapię empiryczną p/IFI zastosowano w 8 epizodach gorączki neutropenicznej (6 w ES, 2 w OS).

Zakażenia wirusowe: rozpoznano 6 zakażeń przewodu pokarmowego: 4/25 (16%) w ES (3 x rotawirus, 1 norowirus) oraz 2/27 (7,4%) w OS (2 x rotawirus) ( $p = ns$ ).

**Wnioski.** U dzieci z guzami kości stwierdza się stosunkowo wysoką częstość powikłań bakteryjnych, zwłaszcza u pacjentów z ES, natomiast zakażenia grzybicze i wirusowe mają charakter epizodyczny.

## S u m m a r y

**Introduction.** Patients with bone tumors are treated with intensive chemotherapy, often followed by neutropenia and immunosuppression, leading to infectious complications.

**Aim.** Analysis of bacterial, fungal and viral infectious complications in children treated for bone tumors.

**Material and methods.** In 2014-2015 in 9 Polish centers of pediatric oncology 52 children were treated for newly diagnosed bone tumors, including 25 children with Ewing sarcoma (ES) and 27 children with osteosarcoma (OS).

**Results.** Infections occurred in 21 children, including 15 with ES and 6 with OS. Bacterial infections: a total number of 30 episodes were reported, including 23 in ES and 7 in OS. Median time from the beginning of anticancer therapy to diagnosis of infection was: 8.1 months (range: 0.9-17.8). Time of therapy: median 10 days (range: 7-20). In 27 (90%) cases, treatment was successful. In 3 cases bacterial infections contributed to death of patients. Cumulative incidence of bacterial infections in ES patients was 60%, while in OS patients 22.2% ( $p = 0.005$ ).

Invasive fungal disease (IFD): only two episodes of possible IFD occurring as pneumonia were reported, including 2/25 (8%) ES, 0/27 (0%) OS ( $p = ns$ ). Time to infection: 9-12 months, time of therapy: 12-104 days. Both patients survived IFD. Additionally, empirical antifungal therapy was administered in 8 episodes of neutropenic fever (6 in ES, 2 in OS).

Viral infections: 6 infections of gastrointestinal tract were reported only: 4/25 (16%) in ES (3 x rotavirus, 1 norovirus) and 2/27 (7.4%) in OS (2 x rotavirus) ( $p = ns$ ).

**Conclusions.** In children treated for bone tumors relatively high incidence of bacterial infectious complications was observed, especially in children with ES, while fungal and viral infections were reported sporadically.

## Konflikt interesów

### Conflict of interest

Brak konfliktu interesów  
None

## Adres/address:

\*Jan Styczynski  
Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika  
– Collegium Medicum  
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy  
ul. Curie-Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz  
tel. +48 (52) 585-48-60  
jstyczynski@cm.umk.pl

## WSTĘP

Pacjenci z guzami kości są poddawani intensywnej chemioterapii, której powikłaniami są neutropenia i stan immunosupresji. Najczęstsze guzy kości u dzieci to mięsak Ewinga (ang. *Ewing sarcoma* – ES) i mięsak kościopochodny (łac. *osteosarcoma* – OS). Aktualnym standardem postępowania w ES jest leczenie skojarzone, oparte na: chemioterapii neoadjuwantowej, zabiegu operacyjnym, chemioterapii adjuwantowej, połączonej z chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation* – auto-HSCT) w przypadku stopnia zaawansowania IV oraz radioterapii (1). W przypadku OS postępowanie obejmuje chemioterapię neoadjuwantową, zabieg operacyjny i chemioterapię adjuwantową (2). W OS nie stosuje się radioterapii, natomiast możliwe jest operacyjne leczenie przerzutów.

Stosowanie chemioterapii wielolekowej jest często związane z występowaniem powikłań, z których najczęstsze to: nudności i wymioty, neutropenia, uszkodzenie błon śluzowych przewodu pokarmowego i powikłania toksyczne. Ich konsekwencją jest zwiększone ryzyko występowania powikłań infekcyjnych.

Pomijając opisy przypadków oraz analizy zakażeń rozwijających się po wszczepieniu protezy przez ze-

społy ortopedyczne, w literaturze dostępne są zaledwie pojedyncze raporty dotyczące powikłań infekcyjnych u dzieci z guzami kości; co więcej, dotyczą one wyłącznie zakażeń bakteryjnych.

## CEL PRACY

Celem pracy była analiza zakażeń bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych u dzieci z guzami kości.

## MATERIAŁ I METODY

W latach 2014-2015 w Polsce w 9 ośrodkach onkologii dziecięcej (Bydgoszcz, Białystok, Gdańsk, Warszawa-IPCZD, Katowice, Kraków, Łódź, Poznań, Szczecin) leczeniu poddano 52 dzieci z nowo rozpoznanymi guzami kości, w tym 25 dzieci z ES oraz 27 dzieci z OS. Jednocześnie, w analizowanym okresie nie raportowano leczenia dzieci z tymi chorobami w 5 ośrodkach onkologii dziecięcej (Kielce, Olsztyn, Chorzów, Zabrze, Warszawa WUM). Retrospektywnej analizie poddano zakażenia bakteryjne, grzybicze (IFD) i wirusowe u tych pacjentów.

## Analiza statystyczna

Częstość wystąpienia zakażeń porównano testem chi-kwadrat, wyznaczono iloraz szans (OR, ang. *odds ratio*) i 95% przedział ufności (95%CI, ang. *confidence interval*). Kumulacyjną częstość (ang. *incidence*) zaka-

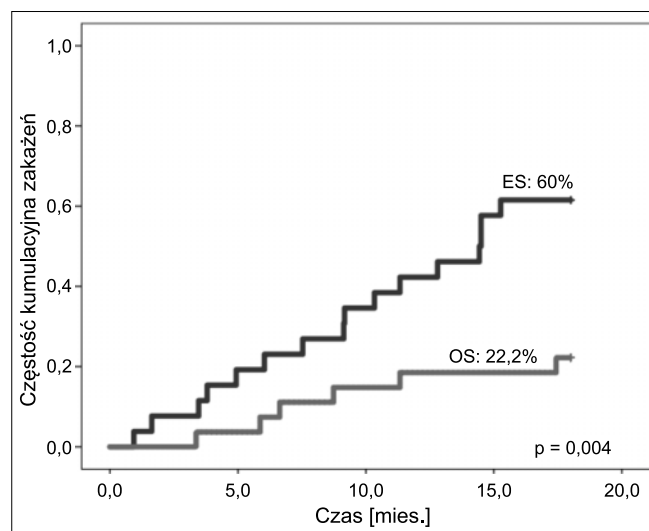
żeń bakteryjnych wyznaczono metodą Kaplana-Meiera i porównano testem log-rank.

## WYNIKI

Zakażenia wystąpiły u 21 dzieci, w tym u 15/25 z ES i 6/27 z OS. Dzieci były w wieku 3,1-17,2 roku (mediana 12,8 roku).

### Zakażenia bakteryjne

Stwierdzono łącznie 30 epizodów, w tym 23 epizody u 15 dzieci z ES i 7 epizodów u 6 pacjentów z OS. Mediana czasu do rozpoznania zakażenia od rozpoczęcia terapii przeciwnowotworowej wynosiła 8,1 miesiąca (zakres: 0,9-17,8). Bakterie izolowano z krwi (n = 10), moczu (n = 14), kału (n = 5), wymazu z rany (n = 1). Wyizolowano następujące patogeny: *Escherichia coli* (n = 10), *Clostridium difficile* (n = 5), *Klebsiella pneumoniae* (n = 4), *Staphylococcus epidermidis* (n = 2), *Staphylococcus sp.* (n = 2), *Enterococcus sp.* (n = 1), *Acinetobacter lwoffii* (n = 1), *Enterococcus faecium* (n = 1), *Proteus mirabilis* (n = 1), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 1), *Staphylococcus aureus* (n = 1), *Staphylococcus mitis* (n = 1). Czas antybiotykoterapii wynosił 7-20 dni (mediana 10 dni). W 27 (90%) przypadkach leczenie zakończyło się sukcesem. W 3 przypadkach zakażenia były związane ze zgonem pacjenta: w 2 przypadkach jako współistniejące zakażenie układu moczowego (*E. coli*, *Enterococcus faecium*) w fazie progresji OS (n = 1) i ES (n = 1), natomiast jeden zgon nastąpił we wstrząsie septycznym z powodu zakażenia wieloopornym szczepem *Pseudomonas aeruginosa* (oporność na karbapenemy) u pacjenta z ES. Częstość kumulacyjna zakażeń bakteryjnych u pacjentów z ES wyniosła 60% (15/25), a w OS 22,2% (6/27),  $p = 0,005$  (OR = 5,2, 95%CI = 1,3-21) (ryc. 1).



Ryc. 1. Częstość kumulacyjna zakażeń bakteryjnych u dzieci z guzami kości

### Zakażenia grzybicze (IFI)

Stwierdzono 2 epizody IFI możliwego pod postacią zapalenia płuc, w tym 2/25 (8%) w ES, 0/27 (0%)

w OS ( $p = ns$ ). Czas od rozpoczęcia terapii przeciwnowotworowej do rozpoznania zakażenia wynosił 9-12 miesięcy, a czas terapii przeciwgrzybiczej 12-104 dni. W leczeniu zastosowano liposomalną amfoterycynę B (12 dni, n = 1) lub worykonazol (104 dni, n = 1). Obydwaj pacjenci przeżyli epizod IFD. Dodatkowo terapię empiryczną przeciwgrzybiczą zastosowano w 8 epizodach gorączki o nieustalonej etiologii (ang. *fever of unknown origin* – FUO) u 6 pacjentów z ES i 2 pacjentów z OS.

### Zakażenia wirusowe

W analizowanej grupie rozpoznano 6 zakażeń przewodu pokarmowego: 4/25 (16%) w ES (3 x rotawirus, 1 norowirus) oraz 2/27 (7,4%) w OS (2 x rotawirus) ( $p = ns$ ). We wszystkich przypadkach stosowano leczenie objawowe.

## DISKUSJA

Wprowadzenie chemioterapii jako wzmocnienie radioterapii i terapii chirurgicznej guzów kości spowodowało istotny wzrost wyleczalności, wynikający ze zmniejszenia masy guza przed zabiegiem operacyjnym zwiększającym szanse radykalności postępowania chirurgicznego, minimalizacji ryzyka przerzutów, leczenia ognisk przerzutowych i zapobiegnięcia nawrotom choroby. Ubocznym skutkiem stosowania chemioterapii wielolekowej są jednak objawy niepożądane, w tym powikłania infekcyjne.

Największe ryzyko powikłań infekcyjnych związanych ze stosowaną chemioterapią występuje u pacjentów z ostrymi białaczkami, chłoniakami niezłośliwymi oraz poddawanych przeszczepianiu allogenicznym komórek krwiotwórczych (allo-HSCT). Mniej jest natomiast danych dotyczących pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu guzów kości. Pomijając opisy przypadków i pojedyncze raporty dotyczące zakażeń związanych z wszczepieniem protezy, to według bazy PubMed w ostatnich 20 latach ukazały się zaledwie cztery artykuły poświęcone powikłaniom infekcyjnym (wyłącznie bakteryjnym) u pacjentów z guzami kości.

W analizie epizodów gorączki neutropenicznej (ang. *neutropenic fever* – FN) po bloku VIDE w badaniu francuskim obejmującym młodzież i młodych dorosłych (ang. *adolescents and young adults* – AYA) w wieku 15-25 lat, leczonych w ośrodku pediatrycznym (n = 26) lub internistycznym (n = 18) według protokołu EURO-EWING 99, wykazano, że pacjenci leczeni w ośrodku dla dorosłych są rzadziej (mediana incydentów FN: 2 vs 3,  $p = 0,008$ ) i krócej (mediana pobytu: 4,5 vs 16 dni,  $p = 0,008$ ) hospitalizowani, bez różnic w przeżyciu, liczbie udokumentowanych infekcji, transfuzji, modyfikacji dawek, opóźnień w chemioterapii, pobytu w oddziale intensywnej terapii (3).

Odsetek zakażeń bakteryjnych u wszystkich pacjentów z guzami kości (*chondrosarcoma*, mięsak Ewinga, osteosarcoma i inne rzadkie nowotwory kości) wyniósł 15% u pacjentów niepoddanych rekonstrukcjom

kostnym, rozwijającym się w okresie o medianie 8 miesięcy od rozpoznania. W analizie wielowariantowej, jedynie operacja kostna była czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań bakteryjnych (4). Z kolei, wśród 231 pacjentów z OS (w tym 90% dzieci), infekcję cewnika centralnego stwierdzono u 5,6% z nich (5). Natomiast przewlekłe zlokalizowane zakażenia (ale nie systemowe zakażenia) stwierdzono u 4% pacjentów z OS (6). Dodatkowo, w analizie Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Guzów Litych z roku 1998 obejmującej zakażenia u dzieci leczonych z powodu OS w latach 1989-1998 według protokołu OS-SFOP-94 stwierdzono, że jedynie jedno dziecko zmarło z powodu powikłań infekcyjnych (7).

Porównując dane własne oraz nieliczne dane literaturowe, należy podkreślić, że w stosunku do chorób

z zakresu onkohematologii dziecięcej, zakażenia bakteryjne u pacjentów z guzami kości są obserwowane z różną częstością, najczęściej dotyczą zakażeń krwi i moczu oraz zakażeń rozwijających się po wszczepieniu protezy. Bakteriemia mogą przyczyniać się do zgonu pacjenta, zwłaszcza po zabiegu rekonstrukcji kostnej oraz w przypadku zakażenia szczepem wieloopornym.

## WNIOSKI

U dzieci z guzami kości stwierdza się stosunkowo wysoką częstość powikłań bakteryjnych, zwłaszcza u pacjentów z mięsakiem Ewinga, natomiast zakażenia grzybicze i wirusowe mają charakter epizodyczny.

## PIŚMIENNICTWO

1. Ladenstein R, Potschger U, Le Deley MC et al.: Primary disseminated multifocal Ewing Sarcoma: Results of the EURO-EWING 99 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3284-3291.
2. Woźniak W, Karwacki M, Rychłowska-Pruszyńska M et al.: Leczenie mięsaka kościopochodnego u dzieci i młodych osób dorosłych. Polska Pediatryczna Grupa Guzów Litych. Instytut Matki i Dziecka. Warszawa 2009.
3. Penel-Page M, Normand C, Bertrand A et al.: Management of febrile neutropenias in adolescents and young adults: Differences of practice between adult and pediatric units. *Bull Cancer* 2015; 102: 915-922.
4. Angelini A, Drago G, Trovarelli G et al.: Infection after surgical resection for pelvic bone tumors: An analysis of 270 patients from one institution. *Clin Orthop Relat Res* 2014; 472: 349-359.
5. Longhi A, Rimondi E, Loro L et al.: Pulmonary nodules in osteosarcoma patients: Differential diagnosis of central venous catheter-related infections in the lungs. *Radiol Med* 2006; 111: 192-201.
6. Chen YU, Xu SF, Xu M et al.: Postoperative infection and survival in osteosarcoma patients: Reconsideration of immunotherapy for osteosarcoma. *Mol Clin Oncol* 2015; 3: 495-500.
7. Chybicka A, Jaworski W, Liebhart M et al.: The analysis of failures in therapy of osteosarcoma in children treated according to SFOP-94 protocol in the studies of polish pediatric solid tumors treatment group (Polish). *Wiad Lek* 1998; 51 (suppl. 4): 40-44.

otrzymano/received: 06.07.2016  
zaakceptowano/accepted: 27.07.2016